

Les effets biologiques sur la coagulabilité sanguine de l'administration simultanée de la Butazolidine et du Tromexan.

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Albert Seymour TRACHTENBERG

de

New York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2455



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552321_0011

Les effets biologiques sur la coagulabilité sanguine de l'administration simultanée de la Butazolidine et du Tromexan.

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Albert Seymour TRACHTENBERG

de

New York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2455

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur R. Fischer, chargé de cours, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 3 janvier 1957.

Le doyen : Eric Martin

Thèse N° 2455



Que Monsieur le Docteur R. Fischer, Directeur du Centre de Transfusion sanguine, veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Ma profonde gratitude va à Monsieur le Docteur R. Della Santa, médecin adjoint au Centre de Transfusion Sanguine, pour m'avoir suggéré le sujet de cette thèse et en avoir accepté la direction. Ses conseils précieux et son aide m'ont beaucoup facilité l'élaboration de ce travail.

Je tiens à exprimer également mes remerciements à Monsieur le Professeur R. Mach, Directeur de la Clinique de Thérapeutique de l'Hôpital Cantonal, qui a mis à ma disposition les malades de son service pour mon matériel clinique, et à Monsieur le Docteur P. Maurice pour son aide bienveillante.

Enfin, mes remerciements vont à Mesdemoiselles P. Baier et A.-M. Laib, et à Monsieur P. Meylan du laboratoire d'hématologie au Centre de Transfusion, pour leur amabilité à mon égard.

A MES PARENTS

INTRODUCTION

La thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire constituent un problème de la plus grande importance, aussi bien en médecine qu'en chirurgie. Déjà en 1942, R. FISCHER (1a), dans ses "Propos sur l'embolie pulmonaire postopératoire" explique les thromboses et embolies par une "endovascularite et hypotonie veineuse, une dyscrasie sanguine et hypercoagulabilité, des lésions d'infections". Il pense que "la stase responsable des phlébites conduit les chirurgiens au lever précoce des opérés". Il propose une thérapeutique portant entre autre sur "une hypocoagulabilité provoquée par une synergie judicieuse des anticoagulants avec sulfapyridine". Dans une revue générale de cette question en 1953, BIGGS et MACFARLANE (1b) rappellent, eux aussi, les principaux mécanismes de déclenchement de la thrombose. Cet accident est facilité par les lésions endothélio-vasculaires, la stase ou ralentissement circulatoire, et l'hypercoagulabilité sanguine. Le rôle du traumatisme, de l'alitement prolongé et de l'infection est déterminant.

Les anticoagulants constituent un progrès thérapeutique majeur et transforment le pronostic des thromboembolies. Dans le but de contribuer à l'étude des associations thérapeutiques récentes proposées avec les anticoagulants, nous présentons quelques considérations dérivant d'expériences cliniques et biologiques de ce problème.

Première Partie

LES ANTICOAGULANTS

Les médicaments utilisés dans un but anticoagulant se divisent en deux groupes: ceux qui prolongent le temps de coagulation en influençant la réaction thrombine-fibrinogène (le groupe de l'héparine), et ceux qui prolongent le temps de Quick (le groupe de la dicoumarine).

Chapitre I: L'Héparine est un acide polysulfurique estérifié de la mucoïtine. Son effet est probablement dû à la charge fortement acide qu'elle porte. L'héparine n'agit pas per os, et, en injection intraveineuse, l'allongement du temps de coagulation est de courte durée. Elle s'élimine rapidement du corps, et, en cas d'hémorragies, l'arrêt de la médication suffit habituellement à tarir celles-ci. Les réactions toxiques à l'héparine sont extrêmement rares, et les cas de réaction anaphylactoïde sont exceptionnelles.

Chapitre II: Le deuxième groupe des anticoagulants, le groupe de la dicoumarine, agit en prolongeant le temps de Quick. La préparation originale, la dicoumarine elle-même, 3,3' méthylène bis-(4-hydroxylcoumarine), est un médicament à action lente; elle exige 2 à 3 jours pour agir, et 3 à 7 jours pour que les effets s'effacent, une fois qu'on a arrêté la médication. Lorsqu'on administre la dicoumarine per os, elle pénètre dans le courant sanguin sans subir de modification et se concentre rapidement au niveau du foie. Puis, elle s'excrète principalement, de façon graduelle, par les selles (LEE et coll., 1950 (2)).

Un autre médicament qui diminue l'activité de la prothrombine plasmatique et qui a été utilisé dans le traitement des thromboses, le Tromexan, est un dérivé de la dicoumarine. La posologie du Tromexan est plus élevée que celle de la dicoumarine, et il agit dans les 24 heures. Cette substance perd son activité beaucoup plus rapidement que la dicoumarine (PULVER et KAULLA, 1948, (3)), et son effet a en général disparu et le temps de Quick s'est normalisé dans les 24 heures après l'arrêt de la médication. Cette inactivation rapide du Tromexan nécessite des doses plus fréquentes. Puisqu'il agit dans les 24 heures, on n'a plus besoin de combiner la dose initiale à l'héparine. Pour ces raisons, le Tromexan est probablement préférable à la dicoumarine (1b).

Deuxième partie

LES MEDICAMENTS A ACTION HYPOPROTHROMBINEMIANTE

Chapitre I: La Quinine:

A part les anticoagulants proprement dits (l'héparine, la dicoumarine et ses dérivés), il existe encore d'autres médicaments dont l'action hypoprothrombinémiante est prouvée ou discutée, telle que celle de la quinine (BASERGA et DE NICOLA (4)). Cette action hypoprothrombinémiante in vivo, démontrée par PIRK et ENGELBERG (5), n'a pas été confirmée par QUICK (6), FANTL, ROME et NANCE (7). L'action antiprothrombinémique de la quinine in vitro, par antagonisme probable entre le calcium et la quinine, a été mise en évidence par KEOGH et SHAW (8).

Chapitre II: Les Arsénobenzols:

L'étude des réactions hypoprothrombinémiantes au cours du traitement par doses massives d'arsénobenzols a été réalisée par KALZ et STEEVES (9), qui ont constaté une importante réduction de la prothrombinémie à partir de la seconde journée de la cure.

En 1945, HOFFMAN et KALZ (10), ont étudié ce phénomène en rapport avec les épreuves de fonction hépatique, qui ne seraient pas déterminantes dans les modifications de la prothrombine. In vitro, ils ont observé un allongement du temps de Quick à la suite de l'adjonction des arsénobenzols. Ces résultats ont également été rapportés par TZANCK et BURSTEIN (11), et par SERRI et ROVELLO (12).

Chapitre III: Les Sulfamidés:

L'hypoprothrombinémie des sulfamidés a été étudiée en rapport avec deux mécanismes pathogéniques possibles, premièrement la bactériostase exercée par les sulfamidés introduits par voie orale sur la flore bactérienne intestinale, en particulier sur le *b. coli*, avec une diminution subséquente dans la production de vitamine K d'origine endogène, et, en deuxième lieu, les lésions hépatiques déterminées par les sulfamidés (4).

En 1941, PISCANE (13) a attiré l'attention sur les variations du temps de Quick chez les sujets traités aux sulfamidés. Dans plusieurs cas, l'auteur a rencontré un notable allongement du temps de Quick, qui est revenu à la normale avec la

vitamine K. DE LUCA (14) a mis en évidence que le traitement prolongé avec des médicaments qui possèdent une intense action bactériostatique sur la flore intestinale, est capable de provoquer un abaissement du taux de la prothrombine plasmatique en dehors de toute influence hépatique.

Chapitre IV: Le salicylate de soude:

Selon GAGLIO (15), les rapports entre la prothrombine et les salicylés ont été l'objet d'études approfondies par LINK et coll. Tous les médicaments analogues au salicylate de soude, soit l'acide gentisique, le PAS, l'aspirine, le pyramidon et ses dérivés, ont été compris dans ces études. LINK et coll. ont individualisé un antagonisme biologique qui se développe par un mécanisme de compétition (16, 17), par analogie de structure chimique entre l'acide salicylique et l'acide phtalique. Ce dernier représente la fin de la dégradation de tous les quinones à action vitaminique K (18).

Ces études entreprises par LINK (19) ont formulé des hypothèses suggestives sur la modalité de l'action anticoagulante de la dicoumarine, qui développerait une activité antivitaminique K. Elles ont été confirmées par d'autres recherches (20) qui approuvent la complète antithèse biologique (21) qui existe entre ces substances. Ce fait a été également démontré pour ces cas dans lesquels on peut parler d'une action pharmacodynamique de la vitamine K. En effet, l'intoxication aiguë par de hautes doses de 2-méthyl-1-4-naphtoquinone, chez le cobaye, n'a pas lieu si l'on administre en même temps du salicylate de soude (20). Il faut reconnaître que l'hypoprothrombinémie des salicylés est le résultat de légères altérations du parenchyme hépatique (22, 23, 4).

Même s'il est sans importance clinique, ce fait est si connu (15), qu'on associe en thérapeutique un mg. de vitamine K à chaque gramme de salicylate (24).

GAGLIO (15) révèle que les traitements thérapeutiques communs (salicylate, pyramidon, PAS, acide gentisique) entraînent en 5 à 10 jours, une diminution de l'activité prothrombinique de 20 à 40%. L'auteur tient à préciser que, sauf pour quelques exceptions bien définies, de telles hypoprothrombinémies ne sont pas cliniquement préoccupantes, surtout si elles sont accompagnées de contrôles opportuns du temps de Quick.

Chapitre V: La Butazolidine et le pyramidon:

Récemment, on a lancé sur le marché une préparation injectable à action "antirhumatisme" (association de 3-5-dioxy-amino-phényl-diméthyl-pyrazolone (Irgapyrine)). Ce produit a éveillé favorablement l'attention de GAGLIO (15) par les bons résultats cliniques obtenus dans les formes non salicylo-sensibles des maladies rhumatismales, dans quelques arthropathies et dans d'autres affections. Pour connaître l'effet de ce médicament sur la prothrombinémie, l'auteur a effectué, chez 14 sujets, quelques déterminations de l'activité prothrombinique, en les complétant dans quelques cas par la détermination de la prothrombine résiduelle du sérum, afin de déceler l'éventuelle modification de la consommation de prothrombine. Il en conclut que l'utilisation de la prothrombine reste pratiquement stationnaire, contrairement à ce qui se passe pour les salicylés.

Avant d'étudier de plus près l'action de la Butazolidine seule sur les éléments de la coagulation, examinons tout d'abord son histoire.

Chapitre VI: Historique de l'emploi de la butazolidine:

Les jalons historiques du développement et de l'emploi de la Butazolidine ont été les suivants (25):

1) Tout d'abord, l'utilisation clinique du pyramidon par voie orale, depuis les indications de SCHOTTMULLER;

2) La découverte de la possibilité de l'administration par voie parentérale, en premier par RIEBELING (26) en 1944, qui l'administra par voie intraveineuse, en solution à 20% d'acide chlorhydrique. Cette voie n'a pas été incorporée à la pratique clinique, et son utilisation définitive par voie intramusculaire est due à la découverte que le pyramidon est soluble lorsqu'il est associé au dérivé pyrazolique G 13'871 de Geigy. Cette association est connue en thérapeutique sous le nom d'Irgapyrine (travaux de WILHELMI et STETTBACHER (27, 28).

3) Dès 1949, on a commencé à penser que les effets antirhumatismaux pourraient être dus non au pyramidon, mais à son solvant, le G 13'871; ce produit, l'objet de cette étude, est plus connu sous le nom de Butazolidine. Sa formule chimique est: 3,5,-dixo-1,2,diphényl-4-n-butyl-pyrazolidine, c'est-à-dire un anilo-pyrazolique avec un groupe butane, un second oxygène et un groupe phényl, qui lui confère certaines caractéristiques spéciales. Elle cristallise facilement, et possède un caractère d'acide

faible. On l'appelle également le phénylbutazone, et elle se dissout sous la forme de son sel sodique.

Chapitre VII: La butazolidine en clinique:

Les indications principales de la Butazolidine intéressent les maladies qui développent une réaction inflammatoire organique non-spécifique. Son principal champ d'action comprend surtout les affections rhumatismales dans lesquelles un facteur étiologique manque, et où la réaction du tissu conjonctif est au premier plan (25).

KUZELL et coll., GUTMAN et YU, CURRI, LUCHERINI et CECCI, DAVIES et coll., SMITH et coll., STEINBROKER et coll., KIDD et coll. (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36), ont démontré son action sur la P.C.E., la goutte, le R.A.A., et certains types d'arthrite comme la périarthrite scapulo-humérale.

Chapitre VIII: La Butazolidine et les thrombophlébites:

À part son emploi en rhumatologie, la Butazolidine s'est montrée également efficace dans le traitement des thrombophlébites. Déjà en 1954, STEIN et ROSE (37) ont traité avec la butazolidine 35 cas de thrombophlébites superficielles de différentes étiologies, dont une grande partie s'était montrée réfractaire à la thérapie habituelle. Le succès a été surprenant et s'est produit dans la plupart des cas déjà dans les premières 48 à 72 heures. Le dosage suivant a été appliqué: pendant les 2 premiers jours, chaque jour 2 x 200 mg., ensuite, pendant 2 jours, 2 x 200 mg., puis, encore pendant quelques jours, 100 mg/pro die de Butazolidine per os.

K. SIGG (38), parvient à la conclusion que, dans la thérapeutique des thromboses, l'emploi des anticoagulants n'est plus nécessaire. Le traitement prophylactique consiste, selon lui, en l'administration de Butazolidine combinée à l'application d'une bande compressive et au lever précoce. De cette manière, la fréquence des thromboses de la grossesse, du post-partum et des opérations chirurgicales diminue notablement. Il va jusqu'à dire que la Butazolidine s'est avérée plus efficace que les anticoagulants en matière de traitement des thromboembolies. Il convient d'administrer la Butazolidine à petites doses et pour peu de temps (souvent, une seule injection suffit). Dans les 262 cas de thromboses traités jusqu'alors par l'auteur, aucun cas d'action néfaste, ni aucun échec n'ont été signalés.

D'autres succès thérapeutiques obtenus avec la Butazolidine dans le traitement des thrombophlébites superficielles ont été rapportés par BIERSTEDT, ELLERBROEK, I.HARTERT, et RAVINA et coll. (39, 40, 41, 42).

Chapitre IX: La Butazolidine en expérimentation:

La butazolidine ne possède pas d'action spécifique sur le virus du rhumatisme articulaire aigu, ni sur aucun rhumatisme, mais s'utilise toutefois dans toutes les formes de cette affection. Son action est, par conséquent, non-spécifique et basée sur plusieurs faits (25).

Son action anti-inflammatoire est au premier plan. Très bien étudiée par DOMENJOZ (43), elle est des plus importantes par son application thérapeutique. DOMENJOZ et WILHELM (44) ont étudié de quelle manière l'érythème provoqué par la lampe de quartz chez les cobayes, la réaction inflammatoire aux vésicatoires et l'œdème à la formaline, sont inhibés par la butazolidine (25).

Il faut aussi citer les travaux de BUCHER (45) qui étudient l'action de la Butazolidine sur le tissu conjonctif in vitro. Ses recherches sur des cultures de tissu conjonctif démontrent que la Butazolidine a une action cytopharmacologique déjà à une grande dilution (1:100.000, concentration finale dans le milieu de culture). Cette action se manifeste par une diminution de l'intensité de croissance ainsi que par une augmentation de la taille nucléaire, jusqu'à un certain degré aussi de la taille nucléolaire, et par une diminution du quotient nucléo-nucléolaires.

Pour d'autres expériences sur l'action anti-inflammatoire de la Butazolidine chez l'animal, les travaux de KUNG (46) font autorité. Ce dernier a trouvé qu'une hausse de la température provoquée par une thrombophlébite artificielle et stérile chez l'animal, se normalise, de même que les trouvailles cliniques, sous l'effet de la Butazolidine. I.D. STEIN est parvenu aux mêmes conclusions (47).

Il s'agit donc d'un effet antiphlogistique local qui peut, par son intensité, se comparer à celui de l'ACTH ou de la Cortisone, quoiqu'il soit dû à un mécanisme distinct.

Pour plus de détails sur le parallélisme et les différences entre la Butazolidine et la Cortisone, on se référera aux travaux de GAGLIO et de BRODIE et coll.

GAGLIO (48) expose des données regardant la glycémie, la cholestérolémie (totale et estérifiée), les phospholipides sériques, les fractions protéidiques, la prothrombine plasmatique, la fibrinogénémie, la réaction de Takata, les éosinophiles et les leucocytes circulants et quelques électrolytes sériques (chlore, sodium, potassium) chez 11 sujets traités à la Butazolidine (40 à 60 mg pro die, pendant 10 à 20 jours). En général, aucune modification appréciable n'a été relevée dans les épreuves exécutées, à l'exception des niveaux électrolytiques sériques: on a enregistré des augmentations légères et transitoires du chlore et, souvent, du sodium avec des diminutions notables du potassium, surtout les premiers jours du traitement.

Ces données excluent toute analogie entre l'action de la Butazolidine et celle des stéroïdes. Par contre, le comportement de l'équilibre électrolytique paraît similaire. Le point d'attaque pourrait être du type neurohormonal (48).

BRODIE et coll. (49) font état de conclusions un peu différentes de celles de Gaglio (48). Ces auteurs remarquent notamment que la Butazolidine est douée d'effets antirhumatismaux comparables à ceux de la Cortisone et de la Corticotrophine. D'autre part, la Butazolidine provoque une rétention urinaire de sodium, de chlore et d'eau, et peut réactiver des ulcères des muqueuses digestives. Mais, à l'encontre de la Cortisone, elle ne trouble pas l'excrétion du potassium, elle ne provoque pas d'éosinopénie ni n'augmente l'excrétion des cestostéroïdes. L'action de la Butazolidine ne s'exercerait donc ni directement, ni indirectement, par le moyen du cortex surrénal.

Quant à son action antipyrétique, il a été démontré que les substances pyrogènes (cultures de bacilles coli mortes) chez le rat, sont incapables de produire de la fièvre sous la protection de la Butazolidine, et ceci dans une mesure supérieure à celle du pyramidon (25).

La Butazolidine a une action analgésique très puissante et plus marquée que celles de la phénacétine, des salicylés et des pyrazols (25).

Enfin, son action antihistaminique est démontrée par des expériences sur l'oreille du lapin. L'adjonction de Butazolidine à la solution d'histamine employée est capable de produire une puissante action vasoconstrictrice sur les capillaires dilatés par l'histamine (25).

Il reste encore à mentionner un effet très

important de la Butazolidine, soit son action-retard (Retardwirkung). Déjà en 1925, PULVER et WILHELM (50) ont signalé que l'administration de l'Irgapyrine et de la Butazolidine retarde, chez les lapins et chez l'homme, la chute de la concentration de PAS dans le sang. Chez l'animal, ils ont pu augmenter la concentration moyenne au cours de la journée, de plus de 100 mg%.

Dans un travail ultérieur, sur l'inhibition du catabolisme enzymatique des médicaments par la Butazolidine, PULVER (51), constate que le radical Pyrazol de la Butazolidine manifeste à côté de ses propriétés antiphlogistiques, antipyrétiques et analgésiques, une action-retard très prononcée. Il a pu établir que la Butazolidine n'agit pas seulement par l'inhibition de l'excrétion de certains médicaments, mais, par un processus enzymatique, elle peut en outre modifier leur durée d'action et l'intensité de celle-ci.

Chapitre X: Action de la Butazolidine sur les facteurs de la coagulation:

Depuis l'introduction de la Butazolidine en clinique, plusieurs exemples d'épisodes hémorragiques et purpuriques ont été signalés au cours de son emploi. Ce fait a naturellement incité à faire diverses expériences en vue de découvrir les causes déterminantes de ces épisodes. En 1954, FORATTINI et coll. (52) ont étudié les variations de la coagulation sanguine avant et après traitement à la Butazolidine. Les auteurs ont employé la méthode de Lee-White et celle du "liquoid", en déterminant les facteurs qui interviennent dans la première phase de la coagulation. Les résultats de ces recherches semblent indiquer que la Butazolidine n'exerce aucune action manifeste sur le nombre de plaquettes, sur le temps de coagulation, sur l'activité prothrombinique, sur le temps de recalcification, et sur le taux d'antithrombines plasmatiques. Les auteurs concluent en affirmant qu'aucune altération du mécanisme humoral de la coagulation du sang ne peut être invoquée à l'origine des hémorragies signalées dans la littérature, au cours du traitement à la Butazolidine.

Dans un travail publié en 1955, CHITI et PERRONI (53) donnent une excellente revue du problème à l'aide d'une abondante bibliographie concernant ces accidents hémorragiques et purpuriques provoqués par la Butazolidine. Puis, ils analysent eux-mêmes l'effet de celle-ci sur les facteurs de la coagulation chez des sujets normaux. Ils ont déterminés successivement, dans cette étude:

- a) l'activité prothrombinique;
- b) le facteur labile ou Facteur V;
- c) le facteur stable, ou SPCA, ou Facteur VII;
- d) la prothrombine résiduelle;
- e) l'activité héparinique;
- f) le nombre des plaquettes par mm^3 ;
- g) le temps de coagulation;
- h) le temps de saignement;
- i) l'épreuve du lacet;
- j) la rétraction du caillot.

L'évaluation des résultats permet d'affirmer qu'il ne s'est pratiquement produit aucune variation digne d'être signalée et qui pourrait avoir une influence appréciable sur les divers temps de l'hémostase. Leurs résultats s'accordent en outre bien avec ceux de la plupart des auteurs (DAVIES et coll. (33), KIDD et coll. (36), DUDIK (54), BRODIE et coll. (49), qui n'ont pas rencontré de modifications évidentes de ces facteurs de la coagulation et de la répartition plaquettaire. L'observation de phénomènes hémorragiques faite par ces auteurs doit vraisemblablement être interprétée comme un état de méiopragie de la coagulation sanguine. Cet état serait aggravé chez des sujets constitutionnellement prédisposés ou déficitaires, à cause d'associations morbides, ou encore par l'action d'autres médicaments précédemment administrés. CHITI et PERONI disent aussi qu'il ne faut pas sous-estimer l'importance de la posologie dans l'interprétation de ces phénomènes hémorragiques de la Butazolidine. En effet, selon eux, l'influence différente de petites ou de fortes doses du médicament sur les vaisseaux a déjà été établie dans le domaine expérimental.

Un autre élément qui peut s'introduire dans le mécanisme pathogénique de ces hémorragies, semble en outre être représenté par les facteurs allergiques. La concomitance fréquente des manifestations hémorragiques avec les érythèmes prurigineux, l'urticaire et les rashes d'aspects divers, parle en faveur de cet argument (53).

Chapitre XI: Augmentation de l'effet anticoagulant avec la Butazolidine:

Nonobstant le fait que la Butazolidine seule n'influence pas les divers facteurs de la coagulation, A. SIGG et coll. (55) ont observé que ce médicament augmente l'effet anticoagulant de la dicoumarine (ou de ses dérivés).

Ces auteurs ont en effet constaté que, lors de l'administration de la Butazolidine en association avec le Marcoumar, la concentration de la prothrombine selon Quick a régulièrement et fortement diminué. Cette diminution de l'activité du complexe prothrombinique s'est vérifiée sans exception dans 17 cas.

Ils ont démontré qu'il ne s'agissait pas d'un phénomène additionnel dû à des substances inhibitrices de la coagulation, puisque le contrôle analytique du complexe prothrombinique avant et après administration de la Butazolidine seule a donné des valeurs inchangées dans 10 cas. Puisque la Butazolidine seule n'influence pas les facteurs de la coagulation, on peut déduire qu'elle agit en retardant l'excrétion de l'anticoagulant. Pour d'autres substances, par exemple le PAS, le Parpanit, etc., cet effet de la Butazolidine a été également démontré par R. PULVER (51).

L'importance clinique de cette action-retard de la Butazolidine sur les anticoagulants comporte deux conséquences: d'une part, la possibilité d'accidents hémorragiques déterminés par le traitement simultané de deux préparations (dicoumarine et Butazolidine); d'autre part, l'indication éventuelle de cette association thérapeutique dans le traitement des thromboses.

Jusqu'ici, l'emploi des anticoagulants seuls s'est avéré indispensable et sûr; l'administration simultanée de Butazolidine a cependant amélioré les résultats cliniques, en vertu de ses actions antipyrétique et analgésique. En théorie, le traitement optimal est celui qui diminue la coagulabilité du sang et exerce simultanément une action antiphlogistique sur la paroi des vaisseaux. A. SIGG et coll. rappellent les contre-indications de ce traitement combiné chez les patients ayant une tendance à la rétention d'eau, l'action retard devenant incontrôlable. Leur expérience clinique leur permet de préciser qu'avec une dose journalière de 0,4 à 0,6 g. de Butazolidine, l'action de toute administration d'anticoagulant s'étend approximativement sur un temps double; c'est-à-dire que le dosage de celui-ci doit être entre $\frac{1}{3}$ et $\frac{2}{3}$ du dosage normal, et qu'il y a lieu d'observer un retard d'environ un jour sur l'action moyenne, d'où la possibilité multipliée d'erreurs de dosage (55).

Troisième Partie

ETUDE DES CAS PERSONNELS

Notre étude comprend l'analyse du comportement de la coagulabilité sanguine. Dans un premier temps, on administre à un sujet une dose unique de Tromexan, et dans un second temps, la même dose est associée à la Butazolidine.

a) Matériel employé: 3 cas:

Trois cas, soit deux hommes et une femme, âgés de 25, 51 et 66 ans, sans altération de la coagulabilité sanguine (un cas normal, une sclérose en plaques stabilisée et une artériosclérose chronique).

b) Conditions d'observation:

Les prélèvements du sang ont été effectués toutes les 24 heures, le matin à jeun, pendant 3 à 4 jours. Dans le premier temps, 450 mg (2 cas) ou 300 mg (1 cas) ont été administrés per os en dose unique.

Après 3 à 4 jours d'intervalle, on répète l'expérience, mais avec addition de 0,6 g de Butazolidine par jour (1 cas en injection et 2 cas per os), celle-ci ayant été administrée dès la veille du premier contrôle, et pendant les 4 jours suivants.

Dans une deuxième expérience nous avons étudié une série de 3 autres cas. Cette fois nous avons choisi des malades déjà traités au Tromexan depuis quelques temps. De façon systématique on a ajouté en plus de la Butazolidine pour connaître l'effet de cette médication combinée sur le comportement de la coagulabilité sanguine.

a') Matériel employé: 3 cas:

Trois cas, soit deux hommes et une femme, âgés de 57, 66 et 74 ans, présentant une discrète hypoprothrombinémie par suite d'une médication permanente au Tromexan (un cas d'ancien infarctus du myocarde, un cas de phlébite et un cas de claudication intermittente).

b') Conditions d'observation:

Les prélèvements du sang ont été effectués toutes les 24 à 48 heures, le matin à jeun pendant 4 à 9 jours. D'abord

on a effectué une ou deux prises pour se rendre compte de l'action du Tromexan seul (dosage - 150 mg), puis on a ajouté de la Butazolidine en variant les doses (0,45 à 0,8 g) et les voies d'administration (per os et per rectum) selon le cas. Par la suite on a supprimé la Butazolidine pour connaître à nouveau l'effet du Tromexan seul sur les facteurs de l'hémostase et pour relever des différences éventuelles qui auraient été provoquées par le traitement combiné.

A l'encontre de A. Sigg et coll. (55), nous avons utilisé de faibles doses de Tromexan. De cette façon nous réalisons des conditions cliniques beaucoup plus fréquemment rencontrées en pratique.

c) Examens de laboratoire:

- 1) Temps de prothrombine du plasma (Quick);
- 2) Temps de prothrombine du plasma dilué à 12,5% (LINK, SHAPIRO (56), et DELLA SANTA (57);
- 3) Dosage du facteur VII (60);
- 4) Dosage du complexe Prothrombine-Proconvertine (59);
- 5) Thrombélastogramme (HARTERT (58)).

A cause de leur intérêt toujours croissant, tant en clinique qu'en expérimentation, nous nous permettons de développer brièvement les méthodes d'exploration qui nous intéressent particulièrement dans ce travail.

Aucun test en lui-même ne saurait prétendre rendre compte de l'état de thrombophilie du sang, et cette combinaison est destinée à permettre des recoupements utiles au point de vue diagnostic.

1) Le temps de prothrombine selon la méthode de Quick a été mesuré à partir du plasma oxalaté (5 cc. de sang sont introduits dans une fiole contenant 1/2 cc. du mélange de Wintrobe desséché: oxalate de potassium: 0,8; eau ad 100) à 37° avec une solution de thromboplastine particulièrement active et stable (Difco). Le temps normal correspondant à un taux de 100% est de 14 secondes $\pm$ 0,5.

2) Le temps de prothrombine du plasma dilué est d'un grand intérêt. Cette méthode sensibilise l'estimation de l'activité de la prothrombine par un artifice de dilution qui, par surcroît, a l'avantage d'éliminer l'activité de certaines substances anticoagulantes naturelles. La technique de Link-Shapiro nous a paru simple et fidèle. Elle est basée sur l'idée que, pour tout

système enzymatique, il existe une relation entre l'activité et la concentration du ferment envisagé; mais l'augmentation de la concentration n'est proportionnelle à l'activité que dans certaines conditions de dilution dont l'optimum se situe aux environs de 12,5%. Le diluant utilisé est le sérum physiologique (NaCl à 0,9%). Le temps moyen normal obtenu par ce procédé est de 38 secondes $\pm$ 3.

3) Dosage du Facteur VII. On trouvera dans les travaux originaux de BIGGS et MAC FARLANE, d'OWREN, de KOLLER et de ses coll., de STEFANINI, etc., la description des méthodes originales qu'il ne convient pas de relater ici. Des méthodes d'une grande précision sont actuellement à l'étude, mais il nous a paru suffisant, pour le contrôle clinique, d'utiliser celle du dosage de la proconvertine, inspirée de la méthode de Soulier. Elle est basée sur les propriétés qui sont communes à la proconvertine et à la prothrombine, et sur celles qui les distinguent. Comme la prothrombine, la proconvertine est adsorbée par le sulfate de baryum, mais elle n'est pas comme celle-là, retenue par les filtres d'amiante à 20%. Le principe consiste à ajouter au plasma à tester, tous les facteurs de la coagulation en excès, sauf celui dont on cherche à déterminer l'activité. Dans ces conditions, un allongement du temps de coagulation révèle un défaut de ce facteur. On mesure le temps de coagulation à 37° du mélange suivant:

Plasma à tester dilué à 10% dans du plasma bovin	
adsorbé	0,1 cc.
Plasma bovin filtré sur filtre d'amiante à 20%	0,1 cc.
Thromboplastine (Difco)	0,1 cc.
CaCl ₂ (1,11 gr. p. 400)	0,2 cc.

Le plasma bovin adsorbé pendant une demi-heure par un dixième de son poids de sulfate de baryum, fournit le fibrinogène et la proaccélérine (facteur V); il est privé de prothrombine et de proconvertine (facteur VII). Le plasma bovin filtré sur filtre Seitz à 20% d'amiante, fournit la prothrombine; il est privé de proconvertine.

Dans ces conditions, le temps moyen de coagulation d'un plasma normal est de 24 secondes.

4) Dosage du complexe prothrombine et proconvertine. Bien que la technique que nous avons employée dérive directement de celle décrite par OWREN et par KOLLER, dans notre travail, nous insistons sur la description donnée par SOULIER et LARRIEU (59). Le principe, tout comme celui pour le dosage du Facteur VII, consiste à ajouter au plasma à tester, tous les facteurs de la

coagulation en excès, sauf celui dont on cherche à déterminer l'activité. Le temps de coagulation dépend alors de cette seule variable.

La source du fibrinogène et du facteur V est fournie par un plasma privé de sa prothrombine et de sa proconvertine par adsorption par le sulfate de baryum à 10%, ou par deux filtrations successives sur filtre Seitz à 50%. (Comme SOULIER et LARRIEU, nous avons préféré et utilisé l'adsorption sur sulfate de baryum qui donne des résultats plus constants et plus sûrs). La technique est la suivante:

Plasma à tester dilué au 1/10 avec du plasma	
déprothrombiné et déproconvertiné	0,1
Thromboplastine (Difco)	0,1
CaCl ₂ (1,11 gr. p. 400)	0,1

Dans ces conditions, le temps moyen de la coagulation d'un plasma normal est de 26 secondes.

L'étude d'un facteur d'un complexe tel que le système de la coagulation sanguine, ne saurait suffire, pour connaître l'état réel de la coagulabilité. Seul un temps de coagulation est susceptible d'orienter le clinicien, et c'est pourquoi notre choix s'est porté sur le thrombélastogramme.

5) Le thrombélastogramme de HARTERT nous apparaît comme un progrès décisif dans l'étude de la coagulation du sang. Elle est basée sur l'observation visuelle et photokymographique simultanée de toutes les phases de la coagulation, y compris la fibrinolyse à la température constante de 37°. L'enregistrement de ce phénomène est entièrement automatique et correspond à la mesure des variations d'élasticité du caillot de fibrine. Celle-ci doit s'effectuer dans un matériel spécial ne provoquant pas de rétraction.

Cette méthode encore peu répandue mérite une description plus détaillée:

Dans une cuvette cylindrique en acier poli, v2a se trouve à une certaine distance du fond et des parois de la cuvette. Le cylindre est suspendu à un fil de torsion en acier dont l'extrémité supérieure est fixe. Il est porteur d'un miroir qui réfléchit un rayon lumineux sur une échelle transparente destinée à l'observation optique directe. Un système d'enregistrement photographique permet d'obtenir une courbe, le thrombélastogramme. Reliée à un mécanisme d'entraînement, la cuvette est mue par un

mouvement de rotation périodique d'une durée de 9 secondes, ses oscillations autour de l'axe vertical balayant un angle de $4^{\circ} 45$ minutes. Une fois la cuvette remplie avec $0,25 \text{ cm}^3$ de plasma citraté recueilli en milieu de silicone ou de paraffine, on recalcifie. Le cylindre est enfin amené en position. On recouvre alors d'une couche d'huile de paraffine la surface du plasma qui affleure aux bords de la cuvette, et le mouvement pendulaire est mis en action. Le kymographe entraîne le papier photographique à la cadence de 2 millimètres par minute. Trois dispositifs permettent l'enregistrement simultané de trois courbes.

Dans une première phase, rien ne se produit apparemment, le plasma reste liquide. Le spot lumineux inscrit une simple ligne droite par son immobilité. Soudain, le caillot de fibrine se constitue et les fibrilles perpendiculaires aux parois métalliques entraînent le piston toujours plus fortement selon les oscillations périodiques imprimées par le mouvement d'horlogerie à la cuvette. La courbe thrombélastographique s'inscrit alors sous forme de deux branches symétriques qui s'écartent avec plus ou moins de rapidité. Leur écartement est fonction directe de l'élasticité du caillot fibrineux.

Interprétation du thrombélastogramme:

a) Le temps de réaction r est considéré comme écoulé lorsque l'écart du spot lumineux correspond à la valeur d'un millimètre sur le papier photosensible. Une simple échelle millimétrique permet de mesurer le temps de réaction r auquel on ajoute le temps de remplissage équivalent à une minute ou deux millimètres.

b) La vitesse de coagulation k correspond à la rapidité de formation du caillot et se détermine en mesurant la distance depuis la fin de r jusqu'à l'amplitude qui atteint $a = 20$ millimètres. On trace une verticale en ce point, et l'on mesure la distance séparant le point terminal de r de celle-ci, soit la valeur k .

c) La valeur maxima de l'élasticité du caillot est mesurée par l'amplitude maxima de la courbe, soit par la distance séparant en ce point, le bord extérieur de la branche supérieure, du bord intérieur de la branche inférieure. Cette valeur est convertie en E_{mx} grâce à la formule

$$E_{mx} = \frac{100 a}{100 - a}$$

Cependant, nous avons retenu, dans le présent travail, la mesure directe de l'épasticité du caillot en mm (valeur normale = 56,5 mm).

Après avoir atteint une valeur maxima, l'élasticité diminue progressivement dans les cas normaux.

Les valeurs normales d'après une statistique comportant 173 courbes provenant de sujets en bonne santé appartenant aux deux sexes, âgés de 18 à 90 ans, sont les suivantes:

temps de réaction r $18 \text{ mm} \pm 5$

vitesse de coagulation k $7 \text{ mm} \pm 3$

Elasticité maxima du caillot Emx $56,5 \text{ mm} \pm 6$, soit 130 ± 30

Le thrombélastogramme permet donc d'enregistrer les variations de l'élasticité du caillot en fonction du temps. La courbe qui en résulte rend fidèlement compte de toutes les phases de la coagulation du sang. L'élasticité du gel fibrineux apparaît comme une fonction essentielle du thrombus, infiniment plus instructive que la viscosité sanguine ou la densité optique du caillot.

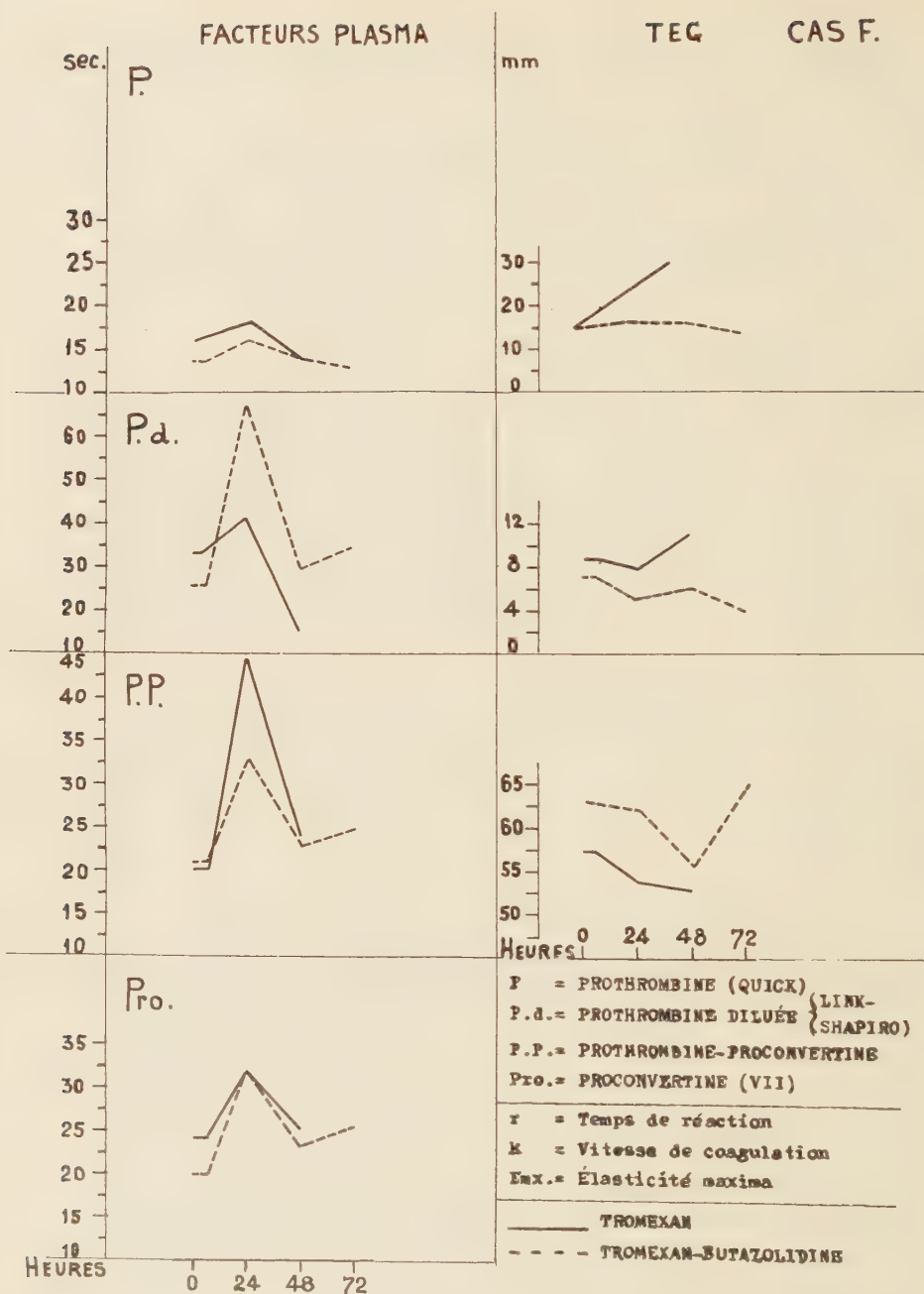
Ce test a l'avantage de représenter en fait une résultante de tous les facteurs de la coagulabilité sanguine, soit les thrombocytes et tous les facteurs de la coagulation du plasma.

Interprétation des résultats

1) Analyse du cas F., Albert, âgé de 51 ans.

L'étude analytique des facteurs plasmatiques avant, pendant et après administration d'une dose unique de 450 mg de tromexan nous permet de constater que toutes les épreuves de laboratoire ont été modifiées dans le même sens. A la 24ème heure le temps de prothrombine, le temps de prothrombine sur plasma dilué, le temps de proconvertine et le temps de prothrombine-proconvertine sont nettement allongés. La restitution à la normale s'effectue dans les 24 heures comme on pouvait le prévoir.

La répétition de ce test complétée par l'administration complémentaire de Butazolidine pendant 4 jours n'a amené aucun retard dans le retour à la normale des différents temps des divers facteurs plasmatiques qui sont statistiquement significatifs. Seul le temps de prothrombine-proconvertine est resté plus allongé qu'au départ (25 sec. au lieu de 20 sec.).



En ce qui concerne l'étude de la coagulabilité globale du plasma au moyen du thrombélastogramme, les résultats sont négatifs. Une dose unique relativement faible de Tromexan est incapable de modifier la coagulabilité du sang. Le Tromexan n'est pas une substance anticoagulante directe, et la dépression des facteurs du complexe prothrombinique n'est pas assez durable pour entraîner une modification quelconque de la courbe thrombélastographique. A noter l'atypie du temps de réaction (r) de la dernière courbe de la première épreuve (Tromexan seul).

2) Analyse du cas T., Albert, âgé de 25 ans.

L'étude analytique des divers facteurs plasmatiques déterminée dans les mêmes conditions que dans le cas F., a montré des variations nettement moins sensibles que celles du cas F. Cette moindre sensibilité est enregistrée aussi bien avec le Tromexan seul qu'avec le traitement combiné. Ici encore l'addition de Butazolidine à une dose unique de Tromexan ne modifie en aucune façon le comportement des facteurs de l'hémostase. La faible amplitude des variations des divers temps correspond peut-être à un léger degré de tendance thrombophile comme semble l'indiquer le thrombélastogramme. Ce test n'a pas montré de modifications significatives dans les conditions données. Certains résultats paraissent paradoxaux, mais l'on admet que chez certains sujets de faibles doses de dicoumarine peuvent entraîner une hypercoagulabilité réactionnelle.

3) Analyse du cas R., Elise, âgée de 66 ans.

L'étude analytique des divers facteurs plasmatiques toujours dans les mêmes conditions expérimentales a montré un net allongement de tous les temps par suite de l'administration de 300 mg de Tromexan seulement. Seul le temps de prothrombine selon Quick a montré peu de modification (de 15 à 16 sec.). A la 48ème heure la restitution à la normale ne s'est effectuée complètement, ce qui sans doute est en rapport avec une hypersensibilité vis-à-vis du Tromexan. L'addition de Butazolidine semble avoir accentué l'importance de l'hypoprothrombinémie provoquée à 24 heures et dans une certaine mesure de tous les co-facteurs, et avoir prolongé le délai habituel du retour à la normale de tous les éléments de la crase. Cette hypersensibilité, dans le cas particulier, s'inscrit aussi dans les modifications de la courbe thrombélastographique, qui primitivement hypercoagulable tend à se normaliser par l'action de la médication.

FACTEURS PLASMA

TEG

CAS T.

sec.

P.

mm.

30
25
20
15
10

40
30
20
10
0

P.d.

50
40
30
20
10

12
8
4
0

P.P.

50
40
30
20
15
10

65
60
55
50

Pro.

35
30
25
20
15
10

HEURES: 0 24 48 72 96

P = PROTHROMBINE (QUICK)
P.d. = PROTHROMBINE DILUÉE (LINK-SHAPIRO)
P.P. = PROTHROMBINE-PROCONVERTINE
Pro. = PROCONVERTINE (VII)

r = Temps de réaction
k = Vitesse de coagulation
Exr. = Elasticité maxima

— TROMEXAN
--- TROMEXAN-BUTAZOLIDINE

HEURES

0 24 48 72

FACTEURS PLASMA

TEG CAS R.

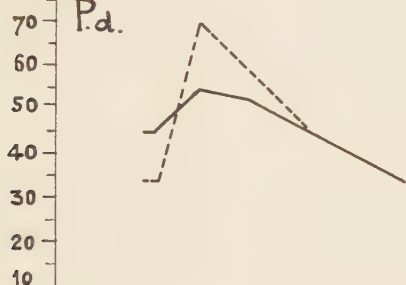
sec.

P.

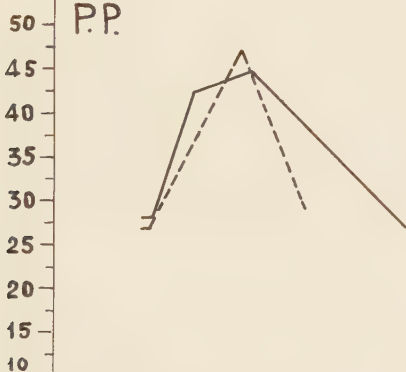
mm



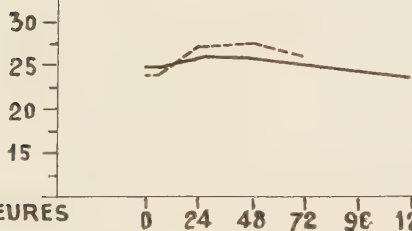
P.d.



P.P.



Pro.



P. = PROTHROMBINE (QUICK)
P.d.=PROTHROMBINE DILUÉE { LINK-
SHAPIRO
P.P.=PROTHROMBINE-PROCONVERTINE
Pro.=PROCONVERTINE (VII)

r = Temps de réaction
k = Vitesse de coagulation
Emx.= Elasticité maxima

— TROMEXAN
- - - TROMEXAN-BUTAZOLIDINE

Le retour à la normale est également différé de 24 heures environ, mais de façon sensiblement identique dans les deux expériences comparatives. Cliniquement la patiente présente un certain degré d'insuffisance de l'état général et de poids, ce qui explique partiellement les variations assez vives et prolongées de son équilibre des facteurs de l'hémostase malgré la diminution de la dose de Tromexan.

En conclusion, l'administration d'une dose unique de Tromexan provoque régulièrement, mais à des degrés très divers, un allongement des temps des différents facteurs de la coagulation. Le maximum d'action se fait sentir dans les premières 24 heures, et sauf dans un cas, la restitution à la normale s'effectue dans les 48 heures.

La même expérience pratiquée concurremment à l'administration journalière de Butazolidine ne semble provoquer un retard de la normalisation du temps de la coagulation que si on se trouve en présence d'une hypersensibilité vis-à-vis du Tromexan. Nos cas sont encore trop peu nombreux pour en tirer des conclusions définitives.

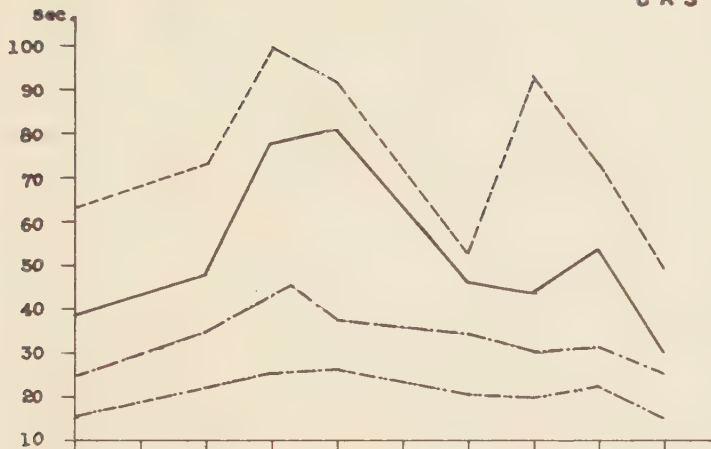
Comme on pouvait s'y attendre par suite du mode d'action des dérivés de la dicoumarine sur la coagulabilité globale du sang, celle-ci n'est guère modifiée par une dose unique du Tromexan avec ou sans Butazolidine. Pourtant le cas R., par suite de sa sensibilité particulière, montre des modifications thrombélastographiques dans le sens d'une hypocoagulabilité relative. L'addition de Butazolidine ne semble interférer d'aucune manière sur ce processus.

4) Analyse du cas M., Louise, âgée de 66 ans, phlébite en rémission.

L'étude analytique des facteurs plasmatiques pendant un traitement continu au Tromexan à faibles doses (150 mg pro die) permet de constater que l'adjonction de la Butazolidine provoque une sensible augmentation de l'effet de la médication anticoagulante sur le complexe prothrombinique. Toutes ces courbes, correspondant aux différents temps (temps de prothrombine, de prothrombine dilué, de proconvertine et de prothrombine-proconvertine) subissent des infléchissements parallèles à quelques détails près. Les temps s'allongent surtout entre le premier et le deuxième jour du traitement combiné. Cependant un retour aux valeurs du départ s'amorce déjà au cours de l'administration simultanée des deux préparations, soit entre le 3ème et 5ème jour de ce traitement.

CAS M₂L

P.P. Sec



TEG

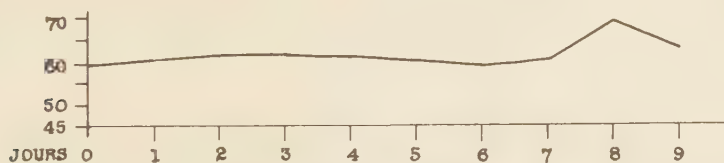
r



k



Ex.



? ?

BUTAZOLIDINE

1 mm = 0,1 g

TROMEXAN

1 mm = 30 mg

P.P.

TEG

- - - - - Pd
 ————— PP
 - . - . - . Pro(VII)
 P (Quick)

r = Temps de réaction
 k = Vitesse de coagulation
 Ex. = Elasticité maxima

Cette anomalie s'explique dans le fait que la malade a présenté des symptômes digestifs marqués d'intolérance à la Butazolidine. Ce produit est alors administré par voie rectale à doses moindres. Cet élément et très probablement une mauvaise résorption expliquent le raccourcissement des temps du complexe prothrombinique survenu au 3ème jour. Une nouvelle augmentation de la dose entraîne au 5ème jour une nouvelle dépression de l'activité des co-facteurs.

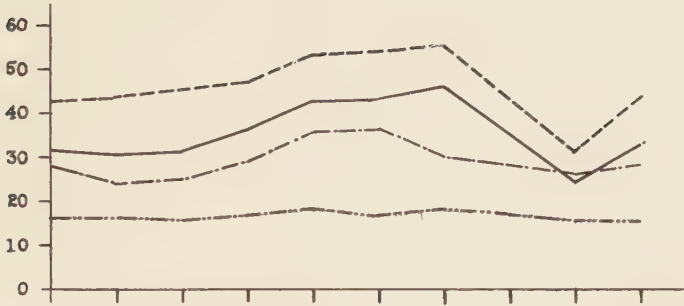
Quant à l'étude de la coagulabilité globale du plasma au moyen du thrombélastrogramme, nos résultats restent négatifs. Sauf pour un chiffre ($r = 27$), qui porte sur le 2ème jour du traitement combiné, nos courbes restent statistiquement inchangées. Dans les conditions données il ne se produit aucun changement notable du comportement de la coagulabilité globale du sang. Pour obtenir un tel résultat il faudrait ou prolonger l'expérience de manière à créer un effet cumulatif ou augmenter la posologie de l'anticoagulante.

5) Analyse du cas D.S., V.E., âgé de 74 ans, ancien infarctus du myocarde.

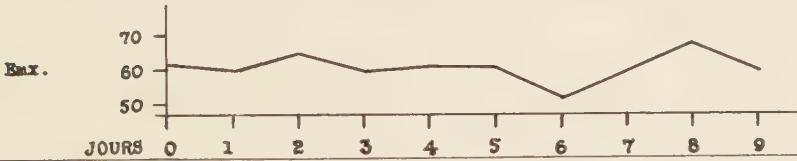
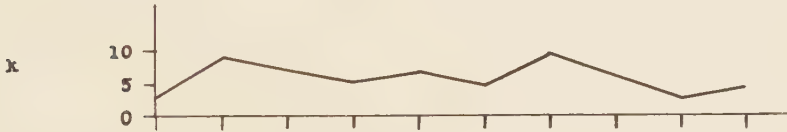
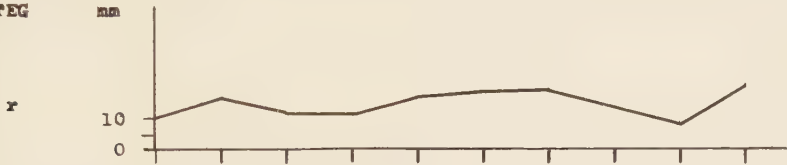
L'administration permanente et quotidienne de 150 mg du Tromexan ne provoque qu'une faible hypoprothrombinémie par suite d'une tendance thrombophile chronique du sang. L'adjonction de 4 dragées de Butazolidine par jour pendant 5 jours a été parfaitement tolérée. Il en résulte dès la 48ème heure un léger allongement de tous les temps de coagulation des facteurs. Le temps de Quick n'est que très peu modifié. Après l'arrêt de l'administration de Butazolidine les temps subissent un raccourcissement sensible pour retourner le lendemain aux valeurs correspondant à celles du départ.

Le thrombélastrogramme ne met pas en évidence d'hypocoagulabilité globale lors de la dépression d'activité des co-facteurs, mais son profil subit une inflexion passagère de type hypercoagulabilité après l'interruption de la Butazolidine.

F.P. sec.



TEG mm



BUTAZOLIDINE

1 mm = 0,1 g

TROMEXAN

1 mm = 30 mg

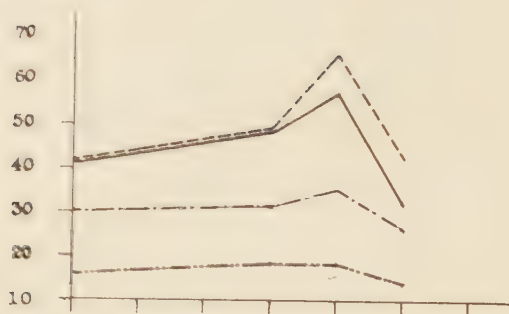
F.P.

TEG

- - - - - PA
 ———— PP
 - . - . - Pro(VII)
 P (Quick)

r = Temps de réaction
 k = Vitesse de coagulation
 Emx. = Elasticité maxima

F.P. Sec.



TEG

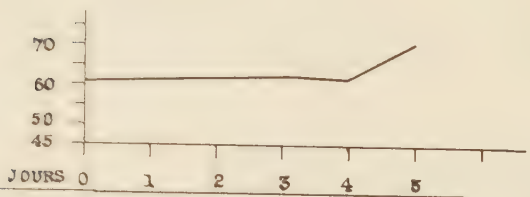
mm



k



Emx.



BUTAZOLIDINE

: 1 mm = 0,1 g

TROMEXAN

: 1 mm = 30 mg

F.P.

TEG

--- Pd
 --- EP
 --- Pro (VII)
 --- P (Quick)

r = Temps de réaction
 k = Vitesse de coagulation
 Emx. = Elasticité maxima

6) Analyse du cas P., Julien, âgé de 57 ans, claudication intermittente sur base d'angiosclérose.

L'administration quotidienne de 150 mg de Tromexan ne détermine qu'une très discrète modification des facteurs prothrombiniques avec un thrombélastogramme banal. L'adjonction de Butazolidine détermine en 48 heures un allongement sensible de tous les temps de coagulation de ces éléments plasmatiques. L'oscillation relativement la plus modeste se marque sur le facteur VII. L'arrêt de la Butazolidine permet la restitution des valeurs antérieures à l'expérience dans un délai de 24 heures.

Aucune modification notable de la courbe thrombélastographique ne s'étant produite, on peut en inférer que la coagulabilité sanguine globale n'est pas affectée dans les conditions relatées ci-dessus.

En résumé nous avons constaté dans 3 cas recevant 150 mg de Tromexan, soit de faibles doses, depuis un certain temps (2 ans, 18 mois et 3 semaines), que l'équilibre des facteurs plasmatiques est perturbé par l'administration conjointe de Butazolidine (de 0,4 à 0,8 g par jour). La déviation se produit dans un délai de 24 à 48 heures, toujours dans le même sens, soit celui d'un allongement du temps de coagulation de tous les facteurs de complexe prothrombonique. Dans le cas M. le temps de prothrombine, malgré la faible dose de l'antocoagulant a passé de 16 sec. à 26 sec. et demie. Les modifications du temps observées pour les autres cas sont beaucoup moins sensibles

Dans l'ensemble les dénivellations des courbes sont parallèles. Les temps de prothrombine pour plasma dilué et ceux de la Prothrombine-Proconvertine sont assez comparables. Ces deux procédés sont certainement très sensibles et valables en vue de l'appréciation des variations d'activité du complexe prothrombinique. La méthode employée pour la Proconvertine, sans être d'une très grande exactitude, suffit amplement pour la clinique.

Le retour aux valeurs de départ s'effectue, après arrêt de la médication à la Butazolidine, dans un délai de 24 heures dans 2 cas et en 48 heures dans 1 cas. Il n'est pas sans intérêt de souligner que 2 cas semblent avoir présenté une réaction d'"hypercoagulabilité réactionnelle" fugace, dans les 24 heures, tous les temps ayant subi un net raccourcissement.

A ce propos notons que les courbes TEG ne témoignent d'aucune hypocoagulabilité mesurable du plasma au cours de ces épreuves, mais que dans les trois expériences le profil de chacune des courbes montre un infléchissement particulier après arrêt de la Butazolidine, dans le sens d'une légère hypercoagulabilité relative.

Si la preuve est établie du danger de l'association de la Butazolidine et d'un dérivé de la dicoumarine administrée à fortes doses, nous avons voulu nous placer dans des conditions différentes et peut être plus souvent rencontrées en clinique humaine.

Il est peu probable qu'une telle association thérapeutique, qui en elle-même comporte de multiples avantages, puisse devenir une source d'hémorragie, car malgré les modifications du complexe prothrombinique observées, aucune hypocoagulabilité manifeste n'a été enregistrée. Mais à condition que :

- a) le Tromexan soit prescrit à très faibles doses (par exemple 150 mg à titre de traitement d'entretien,
- b) la Butazolidine ne soit pas administrée au-delà d'une semaine,
- c) l'existence d'une méioprogié vasculaire puisse être éliminée.

En effet, nos expériences - d'ailleurs peu nombreuses - n'ont porté que sur un laps de temps court et peu susceptible d'entraîner des complications. Il pourrait en être tout autrement à la longue, au cas où l'effet cumulatif de la Butazolidine se marquerait de manière progressive vis-à-vis du Tromexan, entraînant finalement les conditions biocliniques capables de déclencher une hémorragie.

A. SIGG et coll., ont précisé dans leurs intéressants travaux les modalités présidant à la prescription de l'association Tromexan-Butazolidine, qui s'est révélée efficace dans le traitement des thromboembolies. Cependant, les critères utilisés pour déterminer le dosage du Tromexan (soit $1/3$ à $2/3$ du dosage normal) ne tient peut-être pas suffisamment compte de la sensibilité d'un sujet donné à l'action de la Butazolidine, qui paraît variable, et de ses répercussions possibles sur la paroi vasculaire.

En tout état de cause la méthode thrombélastogra-

phique nous a paru intéressante dans le cadre des recherches où nous nous sommes placés, car elle démontre encore une fois que l'hypocoagulabilité du plasma ne saurait être réalisée, dans certaines conditions, par la seule dépression du complexe prothrombinique. Mais peut-être qu'une hypothyrobinémie dite "efficace" selon l'expression de Soulier, pourrait devenir rapidement dangereuse en cas de franche hypocoagulabilité plasmatique globale.

CONCLUSIONS

Après avoir énuméré les diverses substances pharmacologiques pouvant entraîner une hypoprothrombinémie, nous avons présenté quelques considérations relatant les effets généraux et biologiques de la Butazolidine. Son association avec le Tromexan a été étudiée à travers divers tests de la coagulabilité sanguine, à savoir le temps de prothrombine du plasma complet et du plasma dilué, le temps de proconvertine, le temps de prothrombine-proconvertine et le thrombélastogramme.

Aucun résultat n'a été enregistré sur trois cas traités à la Butazolidine après administration d'une dose unique de Tromexan.

Par contre, chez trois sujets traités en permanence par 150 mg de Tromexan, l'administration momentanée de Butazolidine a entraîné l'allongement du temps de tous les constituants étudiés du complexe prothrombinique. La courte durée de l'expérimentation n'a provoqué aucune hypocoagulabilité globale du plasma selon les renseignements dus à la thrombélastographie. L'effet cumulatif de la Butazolidine dans de telles conditions mérite d'être étudiée pendant un temps plus long.

Après maintien de l'administration de la Butazolidine on note une réaction d'hypocoagulabilité relative.

Date	Cas	Temps de prothrom- bine	T.P. dilué	Facteur VII	Prothrom- Proconver- tine	Thrombélasto. r k Emx			
20.XII.56	M	16"	63"	25"	38"	23mm	5mm	62mm	Tromexan
22.XII.56		21	72,5	34,5	46,5	20	10	64	
23.XII.56		25	100	42	78	18	6,5	64	
24.XII.56		26,5	91	37	80,5	27	8,5	64	
26.XII.56		20,5	53	34	46	18	7	61	Butazolidine
27.XII.56		20,5	92,5	30,5	43,5	21	8	62	
28.XII.56		22	73,5	32,5	54,5	11	4	73,5	
29.XII.56		16,5	49	25,5	30	16	5	67	
18.XII.56	DS	16	43	28	31	10	3,5	61	Tromexan
19.XII.56		16	44	24	30,5	17	9	59	
20.XII.56		16,5	23	25	31,5	13	3	64	
21.XII.56		17	47,5	30	32	12,5	6	59	
22.XII.56		18	53,5	36	43,5	16	7	60	Butazolidine
23.XII.56		17	46	36	44	18	5,5	59	
24.XII.56		18	55	30	47	18	9,5	51	
26.XII.56		16	45	33	39	9	3,5	66	
27.XII.56		16	44,5	29,5	34	20	5	59	
24.XII.56	P	15,5	42	30	42	15	10,5	61	Tromexan
27.XII.56		18	48	31	48	16	5	63	
28.XII.56		18	66	34	58	20	8	62,5	Butazolidine
29.XII.56		14,5	42	26	30	7,5	3	71	

Date	Cas	Temps de prothrom- bine	T.P. dilué	Facteur VII	Prothrom- Proconver- tine	Thrombélasto. r k Emx			
20.XI.56	F	16"	33"	24"	21"	15mm	9mm	57mm	
21.XI.56		18	47	32	45	22	8	54	Tromexan
22.XI.56		14	41	25	24	30	11	53	
26.XI.56		13,5	46	21	20	15	7	63	
27.XI.56		16	68	29,5	32,5	15,5	5	62	Tromexan et
28.XI.56		14	29	24,5	23	16	6	56	Butazolidine
29.XI.56		13	34,5	22	25	14	4	65	
3.XII.56	T	14	29	25	23	10	3,5	62	
4.XII.56		15	36	26	29	14,5	4	66	Tromexan
5.XII.56		13,5	35	26	25	11	6	58	
10.XII.56		12,5	42	24,5	23	16	7	58	
11.XII.56		15	41	28	31,5	12	5	63	Tromexan et
12.XII.56		14,5	39	24,5	25	14	5	60	Butazolidine
13.XII.56		13	35	22	23,5	14	7	58	
5.XII.56	R	15	45	24	28	4,5	2,5	73	
6.XII.56		16	54	29	42,5	13	5	62	Tromexan
7.XII.56		16	52	33	45	13	5	60	
10.XII.56		14	34	24,5	27	8	3	68	
11.XII.56		17	70	31,5	54	12,5	4	68	Tromexan et
12.XII.56		17,5	59	29	41	15	7	63	Butazolidine
13.XII.56		16	46	27	34	10	6	65	

BIBLIOGRAPHIE

- 1a) R. FISCHER Chirurgie Oct.'42-mars'43, No. 5 et 6, 261-336
Propos sur l'embolie pulmonaire postopératoire.
- 1b) BIGGS R. et MACFARLANE R.G. Blackwell Scientific Publications
Oxford, 1953.
Human blood coagulation and its disorders.
- 2) LEE C.C., TREVOY L.W., SPINKS J.W.T. et JAKES L.B.
Dicoumarol labelled with C 14.
Proc. Soc. Exp. & Med. Biol. 74, 151-155, May
1950.
- 3) PULVER R. et KAULLA K.N. von. Schweiz. Med. Wschr. 78, 956-
959, Oct. 2, 1948.
Ueber Resorption und biologischen Inaktivie-
rungen des neuen Antithromboticums Tromexan.
- 4) BASERGA A. et DE NICOLA P. Societa Editrice Libreria, Milano,
1950. Le Malattie Emorragiche. p. 582-584.
- 5) PIRK L.A. et ENGELBERG R. J.A.M.A. 128: 1093-1095, 1945.
Hypoprothrombinemic action of quinine sulfate.
- 6) QUICK A.J. J. Lab. & Clin. Med., 31, 79-84, 1946.
Effect of synthetic Vit. K and of quinine sul-
fate on prothrombin level.
- 7) FANTL P., ROME M.N., NANCE M.H. Australian J. Exper. Biol.
& M. Sc. 25, 183-186, 1947.
Influence of quinine hydrochloride on plasma
coagulation mechanism.
- 8) KEOGH P.P. et SHAW F.H. Australian J. Exper. Biol. & M. Sc.
22, 139-147, 1944.
Mode of action of quinine alkaloids and other
antimalarials.
- 9) KALZ F. et STEEVES L.C. Am. J. Syph. Gonorr. & Ven. Dis. 28,
89-95, 1944.
Decrease of prothrombin concentration in massi-
ve arsenic therapy; preliminary report.
- 10) HOFFMAN M.M. et KALZ F. Am. J. Syph. Gonorr. & Ven. Dis. 29
596-603, 1945.
Studies on liver function; liver function in
early syphilis before and during massive arse-
notherapy.

- 11) TZANCK A. et BURSTEIN M. Rev. d'Hematol. 1: 142-152, 1946.
Recherches sur la coagulation sanguine.
- 12) SERRI F. et ROVELLO F. Giorn. ital. dermatol. sifilogr. 89,
102-110, 1948.
Arsenobenzoli, arsenossidi e protrombinemia;
ricerche cliniche e sperimentali.
- 13) PISCANE Atti Soc. ital dermatol. et sifilogr. 33° Con-
gresso, Roma, 1941.
- 14) DE LUCA G. Rass.internaz. Clin. Ter. 27: 291-295, Aug. 15-
31, 1947.
Azione inibente di alcuni sulfamidici sulla
sintesi intestinale della Vit. K.
- 15) GAGLIO M. Atti VI Congresso della Soc. Ital. de Reumato-
logia, Taormina 30-31 Maggio 1952. Estratto da:
Reumatismo Supplemento al Fasc. 2-1953.
Contributo allo studio dell'attivit  protrombi-
nica e della protrombina residua in soggetti
trattati con Pirazolidina-Piramidone.
- 16) BASERGA A. Cit  par GAGLIO M. (15).
- 17) DI MATTEI P. Questioni di attualit  mediche e chirurgiche,
vol. I, Ed. Pozzi, Roma, 1949.
I farmaci devitaminizzanti.
- 18) SHEMIAKIN M.M., SCHUKINA L.A. Nature, 154, 513, 1944.
Experimental corroboration of mechanism of bio-
logical action of quinones of type vitamine K.
- 19) LINK K.P. et Coll. J. Biol. Chem. 147, 463-474, 1943.
Studies on hemorrhagic sweet clover disease,
hypoprothrombinemia in rat induced by salicylic
acid.
- 20) BERTOLI R., PRATI G. Cité par GAGLIO M. (15).
- 21) BERTOLI R., ZANUSSI C. Cité par GAGLIO M. (15).
- 22) NOFERI G. Cité par GAGLIO M. (15).
- 23) SALASSIA R.M., BOLLMAN J.L., DRY T.J. J. Lab. & Clin. Med.
33, 1393-1401, 1948.
Effect of Para-aminobenzoic acid on metabolism
and excretion of salicylate.

- 24) MONCEAUX R.H. Presse Med. 57: 806-807, 1949.
Les accidents sanguins du salicylate de soude,
leur traitement préventif et curatif par la
vitamine K.
- 25) ROMERO E. Clin. y Laborat. 326, 1953.
Resultados clinicos de Butazolidin en el reuma-
tismo.
- 26) RIEBELING C. Schweiz. Med. Wschr. 78, 878-879, 1948.
Deutsch. Med. Wschr. 73, 251-253, 1948.
Die intravenöse Pyramidontherapie; Ancoisol und
Capysal. Zur parenteralen Therapie mit Amino-
phenazon.
- 27) WILHELMI G. Schweiz Med. Wschr. 79, 577-582, 1949.
Ueber die pharmakologischen Eigenschaften von
Irgapyrin, einem neuen präparat aus der Pyra-
zolreihe.
- 28) STETTbacher H.R. Praxis 38, 1069-1072, 1949.
Zur Anwendung des injizierbaren Pyrazolon-
derivates Irgapyrin "Geigy".
- 29) KUZELL W., et SCHARRARZICK R. Calif. Med. 77, 319-325, 1952.
J.A.M.A. 149: 729-734, 1952.
Phenylbutazone (Butazolidine) and Butapyrin, a
study of clinical effects in Arthritis and Gout.
Phenylbutazone (Butazolidin) in rheumatoid ar-
thritis and gout.
- 30) GUTMAN A.B., et YU T.F. Amer. J. Med. 13: 744-759, 1952.
Current principales of management in Gout.
- 31) CURRI J.P. Lancet 2: 15-16, 1952.
Treatment of Rheumatoid Arthritis with Butazo-
lidin.
- 32) LUCHERINI T. et CECCHI E. Minerva Medica 1: 267-271, 1953.
La Butazolidina nella terapia antireumatica;
nota preventiva.
- 33) DAVIES R. et Coll. Brit. Med. Jour. 2: 1392-1394, 1952.
Observations on the use of Butazolidin in
Arthritis.
- 34) SMITH C.H. et KUNZ H.G. J. Med. Soc. N.J. 49: 306-309, 1952.
Butazolidin in rheumatic disorders; prelimi-
nary report.

- 35) STEINBROKER O. et Coll. J.A.M.A. 150: 1087-1091, 1952.
Phenylbutazone therapie of arthritis and other
painful musculoskeletal disorders.
- 36) KIDD E., BOYCE K., FREYBERG R. Ann. Rheum. Dis. 12. 20-24,
1953. Clinical studies of Phenylbutazone
and Butapyrin in Rheumatoid arthritis, rheuma-
toid spondylitis and Gout.
- 37) STEIN I.D., ROSE O.A. A.M.A. Arch. Int. Med. 93, 899-905,
1954.
Treatment of superficial thrombophlebitis with
phenylbutazone.
- 38) SIGG K. Schweiz. Med. Wschr. 85, 261-262, 1955.
Zur Behandlung der Venenthrombose mit Butazoli-
din-
- 39) BIERSTEDT B. Z. arztl. Fortbild 48, 822, 1954. din-
Butazolidin-Dipyrin-Präparate in der Phlebitis
Behandlung.
- 40) ELLERBROEK U. Medizinische 12, 428, 1956.
Zur Behandlung der akuten oberflächlichen
Thrombophlebitis.
- 41) HARTERT I. Medizinische 13, 460, 1956.
Behandlung von Thrombophlebitiden der oberfläch-
lichen Beinvenen mit Butazolidin.
- 42) RAVINA A., PESTEL M., THIELEN R. Presse med. 62, 1265-1266,
1954.
Application des substances anti-inflammatoires
au traitement des maladies infectieuses.
- 43) DOMENOZ P. Int. Rec. Med. 165, 467-469, 1952.
Ann. Univ. Saraviensis 1, 317, 1953
Arch. exp. Path. Pharmac. 225, 14-40, 1955.
Some pharmacological aspects of phenylbutazone
a new antirheumatic.
Pharmacological evaluation of anti-inflammatory
agents a contribution to the pharmacology of
phenylbutazone.
Pharmakotherapeutische Weiterentwicklung der
Antipyretica-Analgetika.
- 44) WILHELMI G., DOMENJOZ R.
Arch. exp. Path. Pharmac., 212, 125-127, 1950.
Arch. int. Pharmacodyn. 85, 129-143, 1951

Arzneimittel-Forschung 1, 151-154, 1951.
 Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung
 von Pyrazolen und Antihistaminen bei verschie-
 denen Arten der experimentellen Entzündung.
 Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung
 von Pyrazolen und Antihistaminen bei verschie-
 denen Arten der experimentellen Entzündung.
 Die Beeinflussung des Hühnerreiweiss-Odems an
 der Ratt enpfote durch Pyrazole sowie Cortison
 und ACTH; Plethysmographische Registrierung des
 Schwellungsgrades.

- 45) BUCHER O. Schweiz. Med. Wschr. 85, 538-541, 1955.
 Die Wirkung von Butazolidin auf Bindegeweber-
 kulturen in vitro.
- 46) KUNG H.L. Schweiz. Med. Wschr. 85, 262-263, 1955.
 Wirkung von Butazolidin auf eine artificielle
 Sterile Thrombophlebitis in Tierversuch.
- 47) STEIN I.D. Circulation (N.Y.) 12, 833-837, 1955.
 Further observations on the treatment of super-
 ficial thrombophlebitis with phenylbutazone.
- 48) GAGLIO M. Atti VII Congr. Soc. It. Roma, Firenze, 15-16
 Giugno 1953, Reumatismo 1954.
 Contributo allo studio delle modificazioni ema-
 tochemiche in soggetti trattati con fenilbuta-
 zone.
- 49) BRODIE et Coll. Am. J. Med. 16, 2, 181-190, 1954.
 Observations on the Antirheumatic and the phy-
 siologic. Effects of Phenylbutazone (Butazolidin)
 and some comparisons with Cortisone.
- 50) PULVER R., WILHELMI G. Schweiz. Z. Tbc. 2, 86-97, 1952.
 Über der Einfluss von Pyrazolen, insbesondere
 von Irgapyrin, auf die Blutkonzentration der
 PAS (Retard-wirkung).
- 51) PULVER R. Arch. Internat. Pharmacodynamie 98, 437-442,
 1954.
 Über die hemmung des enzymatischen Abbaus von
 Pharmaca durch Butazolidin.
- 52) FORETTINI C. et Coll. Giorn Clin. Med. 35, 8, 933-942, 1954.
 Sul comportamento dell'emocoagulazione in cor-
 so di terapia fenilbutazonica.

- 53) CHITI E. PERRONI G.L. Archivio Maragliano 10, 1247-1258, 1955.
Fattori della coagulazione e preve emogeniche in soggetti sani, prima e dopo trattamento con fenilbutazone.
- 54) DUDIK E. Praxis 42, 205-206, 1953.
Klinische Beobachtungen mit Butazolidin.
- 55) SIGG A., CLAUSS A., PESTALOZZI H., KOLLER F. Funfter Kongress der Europäischen Gesellschaft Fur Hamatologie. Freiburg I. Br. 20 bis 24 Sept. 1955. p. 465-467. Springer-Verlag, Berlin, Gottingen, Heidelberg, 1956.
Steigerung der Anticoagulantien wirkung durch Butazolidin.
- 56) SHAPIRO S. et WEINER M. Acta haematol. 3, 241-247, 1950.
The dilution of plasma in estimating prothrombin activity.
- 57) DELLA SANTA R. Thèse No. 2066 de Genève, Benno Schwabe & Co Bâle, 1952.
Le traitement de l'infarctus du myocarde par les dérivés de la Dicoumarine. Son contrôle biologique.
- 58) HARTERT H. Deutsches Arch. f. Klin. Med. 199 284-292, 1952.
199 293-311, 1952.
199 402-413, 1952.
Compte rendu du 3e Congrès international de la Soc. Intern. europ, d'hématologie, p. 674.
Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie.
- 59) SOULIER J.P. et LARRIEU M.J. Le Sang 23, 7, 549-559, 1952.
Etude analytique des temps de Quick allongés.
Dosages de Prothrombine, de Proconvertine et de Proaccélerine.
- 60) DELLA SANTA R. et VERNIORY J.P. A paraître
Considérations sur l'intérêt du thrombélastogramme au cours de l'hypoprothrombinémie et de l'hypoconcertinémie provoquée.

